

WIRKUNG VON DIGITALIS
BEI EINMALIGER UND CHRONISCHER GABE
AUF DIE GESTÖRTE MYOKARDFUNKTION

Kornelia Pálos-Kränkl

1980

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 26 81 77

Aus der II. Medizinischen Abteilung
des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing
Chefarzt: Prof. E. König

WIRKUNG VON DIGITALIS

BEI EINMALIGER UND CHRONISCHER GABE

AUF DIE GESTÖRTE MYOKARDFUNKTION

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
der Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von

Kornelia Pálos-Kränk
aus Unterföhring bei München

1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. E. König
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. N. Zöllner
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	31.07.80



INHALTSVERZEICHNIS

- 1 Einleitung
- 2 Methodik
 - 2.1 Patientengut
 - 2.2 Das Einschwemmkatheterverfahren
 - 2.3 Die Thermodilutionsmethode
 - 2.4 Pathophysiologischer Stellenwert des pulmonalen kapillaren Mitteldrucks
 - 2.5 Die Belastung
 - 2.6 Die Versuchsanordnung
 - 2.7 Statistische Methoden
- 3 Ergebnisse
 - 3.1 Das Verhalten der beiden Patientengruppen
 - 3.2 Tabellarische Übersicht über die hämodynamischen Werte mit statistischer Auswertung
 - 3.3 Graphische Darstellung der Ergebnisse
- 4 Besprechung der hämodynamischen Ergebnisse
- 5 Zusammenfassung
- 6 Literaturverzeichnis
- 7 Lebenslauf



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548319_0006

1 EINLEITUNG

Die Herzinsuffizienz als Ausdruck mangelnder funktioneller Leistung des Herz - Kreislaufsystems tritt in verschieden schweren Stadien auf, die ätiologisch gesehen unterschiedliche Ursachen haben können. Bis es zum klinischen Bild der manifesten Herzinsuffizienz kommt, stehen dem Herzen eine Reihe von Kompensationsmechanismen zur Verfügung, mit deren Einsatz lange Zeit die Versorgung der Körperperipherie in vollem Maße aufrechterhalten werden kann:

a Sympathikusaktivität

Das insuffiziente Herz kann seine Leistungsfähigkeit erhöhen mittels verstärktem Sympathikotonus und Vermehrung der zirkulierenden Kathecholamine, was die Inotropie und die Herzfrequenz erhöht. (35)

b Frank - Starling - Mechanismus

Das normale Herz erhöht seine Inotropie bei vermehrtem Leistungsanspruch über einen verstärkten Sympathikotonus. Hierbei bleibt der enddiastolische Ventrikeldruck unter Belastung weitgehend unverändert. (35) Hingegen spielt der Frank - Starling - Mechanismus für den insuffizienten Ventrikel als Kompensationsmechanismus eine große Rolle: Die Muskelfaservordehnung wird über eine Erhöhung des Füllungsdrucks und/oder eine Vergrößerung des enddiastolischen Volumens verstärkt. Durch diese erhöhte Vordehnung wird die Schlagarbeit (Druck $\cdot$ Schlagvolumen) größer, d.h. gegen den gleichen Auswurfswiderstand (= Nachbelastung, Afterload) wird ein erhöhtes Schlagvolumen ausgestoßen, gegen einen erhöhten Druck ein Schlagvolumen in normaler Größenordnung. Der Starlingmechanismus fördert das Herz nur so lange, wie es sich am aufsteigenden Schenkel der Starlingkurve befindet.

det. Geht die Vordehnung über ein gewisses Maß hinaus, nimmt die Schlagarbeit wieder ab, und es kommt zur Dekompensation. (11)

c Hypertrophie

Eine weitere Kompensationsmöglichkeit ist die Vermehrung der Herzmuskelmasse (konzentrische Hypertrophie). Wenn nicht nur die Herzmuskelmasse zunimmt wie bei Druckbelastungen (z.B. Aortenstenose, Hypertonie), sondern wenn auch das enddiastolische Volumen sehr groß wird, wie es bei hohen Volumenbelastungen (z.B. Klappeninsuffizienz, Ductus Botalli apertus) der Fall ist, arbeitet dieses exzentrisch hypertrophierte Herz entsprechend dem La Place'schen Gesetz mit besonders großem Kraftaufwand. (11) Die Hypertrophie wird kritisch, wenn ein Herzgewicht von 500g mit Gefügedilatation erreicht wird. (11) Die benigne konzentrische Hypertrophie bewirkt durch die verringerte Dehnbarkeit des muskulösen Ventrikels (= verminderte Compliance) eine Erhöhung der ventrikulären Füllungsdrücke, auch wenn noch keine muskuläre Insuffizienz vorliegt.

Die Stadien der Herzinsuffizienz lassen sich klinisch aufgrund der peripheren Erscheinungen der mangelnden Kreislaufversorgung gemäß den Richtlinien der New York Heart Association (35) unterscheiden. Die Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz von Roskam (32) bezieht sich ausschließlich auf die kardiale Leistung und legt hämodynamische Untersuchungen zugrunde:

- a Die Kontraktionsminderung des Myokards, bei der weder in Ruhe noch unter Belastung eine Einschränkung der Pumpleistung, also eine Erniedrigung des Herzzeitvolumens, nachweisbar ist (= "Präinsuffizienz"). Die normale Pumpleistung wird jedoch mit einem erhöhten Füllungsdruck geleistet. Bei körperlicher Belastung, z.B. auf dem Fahrradergometer, zeigen sol-

che Patienten einen adäquaten Anstieg ihres Herzzeitvolumens, jedoch pathologisch erhöhte pulmonale Kapillardrücke auf über 20 mmHg.

- b Die Belastungsinsuffizienz oder latente Herzinsuffizienz bietet im Ruhezustand normale hämodynamische Werte. Hingegen kommt es unter Belastung zu einer eingeschränkten Förderleistung des Herzens in Relation zu den Bedürfnissen der Peripherie, d.h. zu einem inadäquaten Anstieg des Herzzeitvolumens. Gleichzeitig arbeiten die Ventrikel unter erhöhten Füllungsdrücken.
- c Bei der manifesten Herzinsuffizienz besteht bereits im Ruhezustand eine reduzierte Pumpfunktion des Herzens mit einem Herzindex unter $2,5 \text{ l/min/m}^2$. Die Füllungsdrücke des linken Ventrikels sind schon in Ruhe auf pathologische Werte von über 12 mmHg erhöht. Im allgemeinen geht nur dieses fortgeschrittene Stadium der Herzinsuffizienz mit den typischen klinischen Zeichen der Stauung einher.

Die Übergänge von a zu b sind fließend und auch mit Druck- und Herzzeitvolumenmessungen im Einzelfall oft nicht abzugrenzen, weil die Frage, ob das Herzzeitvolumen adäquat steigt oder nicht, wegen der großen individuellen Streuung des Herzzeitvolumens, nur statistisch beantwortet werden kann.

Über die akuten Wirkungen der Herzglykoside bei latenter Herzinsuffizienz wurden verschiedene Studien durchgeführt (3,13,20,21,31,36). Zum Teil wird über günstige Ergebnisse berichtet, während andere Untersucher die hämodynamische Wirkungslosigkeit von Digitalis in diesem Stadium der Herzinsuffizienz betonen. Außer tierexperimentellen Untersuchungen wurden noch keine Longitudinalstudien unternommen, die eine verbindliche Aussage über einen Langzeiteffekt oder gar einer möglichen protektiven Wirkung der Glykoside beim Menschen zuließen.

In unserem Labor wurden Patienten im Frühstadium der Herzinsuffizienz akut digitalisiert (26,28,30). Gemäß der Einteilung von Roskamm et al. (32) handelte es sich um Patienten im Stadium der "Präinsuffizienz", also mit normalem Herzzeitvolumen in Ruhe und während Belastung, jedoch mit erhöhten Füllungsdrücken in Ruhe und/oder unter Belastung. Es entstanden 2 Patientengruppen, wobei die eine Gruppe nach akuter Digitalisierung hämodynamische Verbesserungen zeigte, während die andere nicht reagierte.

Es stellten sich nun folgende Fragen:

- 1 Ist die hämodynamische Verbesserung unter akuter Digitalisierung ein kurzzeitiger Effekt eines insuffizienten Herzens, oder hält die Digitaliswirkung auch unter chronischer Medikation an?
- 2 Wenn unter chronischer Medikation eine hämodynamische Verbesserung bei latenter Herzinsuffizienz erzielt wird, fragt es sich, ob die "Responders" des Akutversuchs auch die "Responders" im chronischen Versuch sind, und ob vielleicht die "Non - Responders" des Eintrittsversuchs doch unter chronischer

Medikation einen positiven Digitaliseffekt zeigen.

Zur Klärung dieser Fragen wurden in der vorliegenden Arbeit 12 Patienten im Digitaliseintrittsversuch und unter chronischer Glykosidmedikation hämodynamisch untersucht.

2.1 DAS PATIENTENGUT

Insgesamt wurden 12 Patienten untersucht, bei denen im Rahmen der kardiologischen Funktionsdiagnostik hämodynamische Untersuchungen in Ruhe und während Belastung durchgeführt wurden. Bei allen Patienten kam es während Belastung zu einem pathologischen Anstieg des pulmonalen kapillaren Mitteldrucks als Index für den linksventrikulären Füllungsdruck.

Klinisch hatte kein Patient eine Phase der manifesten Herzinsuffizienz hinter sich, keiner hatte eine eindeutige röntgenologische Herzvergrößerung oder Stauungszeichen.

Bei 5 Patienten lag eine arterielle Hypertonie ohne Hinweis für eine koronare Herzerkrankung vor. Bei einem Patienten bestanden elektrokardiographisch ischämietypische Endteilveränderungen ohne Myokardinfarkt. Zwei Patienten hatten elektrokardiographische Zeichen länger zurückliegender transmuraler Myokardischämien im Vorderwandbereich. In 4 Fällen war arterielle Hypertonie kombiniert mit koronarer Herzerkrankung, wobei als koronare Herzerkrankung bei zwei Patienten ein im Hinterwandbereich liegender Myokardinfarkt im chronischen Stadium und bei zwei weiteren elektrokardiographisch ischämietypische Repolarisationsstörungen anzusprechen sind.

7 Patienten waren ohne jede Medikation, bei einem Patienten wurde bis zur ersten Untersuchung eine Digitalispause von 13 Tagen eingelegt, 4 Patienten hatten während der gesamten Untersuchungsperiode noch eine gleichbleibende Dauertherapie mit Antihypertensiva.

Das Alter war im Durchschnitt $54,7 \pm 11,6$ Jahre.

2. 2 DAS EINSCHWEMMKATHETERVERFAHREN

Eine Verbesserung des Einschwemmkatheterverfahrens gelang Swan und Ganz (37) 1971. Sie entwickelten einen röntgengedichteten Polyvinylchlorid - Katheter, der neben einem größeren Lumen mit spitzenständiger Öffnung zur Druckregistrierung ein zweites kleineres Lumen aufweist, über das ein Ballon an der Spitze des Katheters mit 0,8 bis 1,5 ml Luft aufgeblasen werden kann, wenn kein Verdacht auf ein Shuntvitium vorliegt. Er wölbt sich dann manschettenartig über die Katheterspitze. Unsere Untersuchungen wurden mit einem weiterentwickelten Modell vorgenommen, welches zwei zusätzliche Lumina besitzt: Das eine mündet 30 cm proximal zur Spitze in einer seitständigen Öffnung. Durch das vierte Lumen wird ein Thermistor, der 4cm von der Katheterspitze entfernt eingelassen ist, über zwei dünne Drähte und eine Brückenschaltung mit einem Computer verbunden.

Über die spitzenständige Öffnung werden die Drücke der einzelnen Kreislaufabschnitte registriert. Anhand dieser charakteristischen Druckkurvenverläufe orientiert man sich über die Lokalisation des Katheters; es ist also keine Röntgenkontrolle nötig.

Der Ballon wird während der Ventrikelpassage insuffliert und erleichtert so den Durchtritt des Katheters durch die Herzklappen. Er wird gewissermaßen mit dem Blutstrom fortgeschwemmt. Die direkte Berührung der Katheterspitze mit dem Endokard wird vermieden, dadurch werden wesentlich weniger Extrasystolen ausgelöst; Kammerflimmern trat in unserem Labor noch nie auf. Im Bereich einer mittleren Pulmonalarterie wird der Ballon erneut aufgeblasen und man registriert über die spitzenständige Öffnung den pulmonalen Kapillardruck.

Die 30 cm proximal zur Spitze gelegene Öffnung kommt, wenn der Katheter vollständig eingeführt ist, in die Gegend des rechten Vorhofs zu liegen. Mit aufgeblasenem Ballon erlaubt dies eine gleichzeitige Registrierung des rechtsatrialen Mitteldrucks und des pulmonalen Kapillardrucks, also der rechts- und linksventrikulären Füllungsdrücke. Über diese Öffnung wird außerdem die Kälteinjektion für die Herzzeitvolumenmessung mittels Thermodilutionsmethode vorgenommen.

Im allgemeinen kann dieser Katheter mit einem Einführungsbesteck ohne Venae sectio gelegt werden. Bei keinem unserer Patienten war allerdings eine Venae sectio nötig, auch hatte kein Patient anschließend eine Thrombophlebitis.

2. 3 DIE BESTIMMUNG DES HERZZEITVOLUMENS MIT DER THERMODILUTIONSMETHODE

Im Grunde sind sämtliche Indikatorverdünnungsmethoden (Farbstoff, Kälte, H^+ -Ionen, Isotopen) vom Fickschen Prinzip abgeleitet (14).

Das Ficksche Prinzip:

$$\text{Zeitvolumen} = \frac{\text{Testsubstanzaufnahme/Zeit}}{a-v \text{ Konzentrationsdifferenz}}$$

Für den Lungendurchfluß $\dot{Q}_L$ (l/min) gilt:

$$\dot{Q}_L = \frac{O_2\text{-Aufnahme/min (ml/min)}}{O_2\text{-Lungenvene} - O_2\text{-A.pulmonalis (ml/l Blut)}}$$

Während der Sauerstoff bei der Fickschen Methode kontinuierlich aufgenommen wird, werden die Fremdindikatoren stoßweise zugeführt. Dadurch wird über kürzere Zeitintervalle (8 bis 60 sek) gemittelt als bei der Fickschen Methode. Außerdem erhält man an der Indikatormeßstelle eine Verdünnungskurve, die unabhängig vom Injektions- und Registrierort eine definitive Form hat. Ihre Berechnung gestaltet sich etwas komplizierter als die der linearen Fickschen Beziehung; das Integral dieser Konzentrationszeitbeziehung, also die Fläche unter dieser Kurve, gibt die Gesamtheit des Indikators in einer entsprechenden ihn befördernden Menge Blut pro Zeit an. Es gilt dann:

$$\dot{Q}_L = \frac{I}{c(t)dt} ; \text{ für das Herzzeitvolumen gilt:}$$

$$\text{HZV} = \frac{60 \cdot I}{c(t)dt}$$

I = Menge des zugeführten Indikators

c = Konzentration des Indikators am Registrierort

= Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

Speziell für die Thermodilutionsmethode gilt:

$$HZV = \frac{60 \cdot I}{c_B \cdot B}$$

I = injizierte Kälte (cal)

= Fläche der Temperatur-Zeit-Kurve ($^{\circ}\text{C} \cdot \text{sek}$)

c_B = spezifische Wärme des Blutes ($\text{cal/g} \cdot ^{\circ}\text{C}$)

B = Dichte des Blutes (g/ml)

oder anders ausgedrückt (27):

$$HZV = \frac{V_i \cdot S_i \cdot C_i \cdot (T_B - T_i) \cdot 60}{S_B \cdot C_B \cdot T_B(t)dt} \quad (\text{l/min})$$

V_i = Volumen des injizierten Kälteindikators

S_i = spezifisches Gewicht des Indikators

C_i = spezifische Wärme des Indikators

T_B = aktuelle Bluttemperatur

T_i = aktuelle Indikatortemperatur

S_B = spezifisches Gewicht des Blutes

C_B = spezifische Wärme des Blutes

$T_B(t)dt$ = Fläche der Indikatorverdünnungskurve

Die Thermodilutionsmethode hat gegenüber anderen Verfahren einige wesentliche Vorteile (27 und 22):

1. Durch den Indikator "Kälte" in Form von eisgekühlter Ringerlösung scheidet jede Toxizität aus.
2. Die Rezirkulationswellen werden durch den Temperaturausgleich bei der Passage des Indikators "Kälte" durch den Systemkreislauf gedämpft. Lüthy (22) maß eine Rezirkulation aus der Peripherie mit einer mittleren Rezirkulationstemperatur von $0,015^{\circ}\text{C}$. Er hält diese Temperaturschwankungen für vernachlässigbar, da sie nur 3% des Maximalausschlages betragen.

Da bei der Thermodilutionsmethode die Rezirkulation vernachlässigbar ist, kann die Messung rasch und nahezu beliebig oft wiederholt werden.

3. Für klinische Belange wird die Herzzeitvolumen-Bestimmung in dem Maße attraktiver, je schneller das jeweilige Meßergebnis abrufbar ist. Diese Forderung kann am ehesten ein elektronisches Rechengerät erfüllen, da die Kurvenauswertung von Hand langwierig ist. Wir verwendeten zu unseren Herzzeitvolumen-Bestimmungen einen Cardiac-Output-Computer der Firma Edwards Laboratories Nr.9510 (Santa Ana / USA). Er bildet mit dem 4-lumigen Swan-Ganz-Thermodilutions-Katheter (93-118-7F-Flow-Directed) eine funktionelle Einheit. Dieses Gerät integriert die gesamte Zeit-Temperatur-Kurve nach der oben beschriebenen Formel und gibt das Ergebnis digital in 4 Minuten an.

2. 4 PATHOPHYSIOLOGISCHER STELLENWERT DES PULMONALEN

KAPILLAREN DRUCKS

Den Funktionszustand des Herzens kann man mit verschiedenen Methoden beurteilen. Bei schweren Insuffizienzgraden geht die Funktionseinschränkung bereits aus dem klinischen Aspekt hervor, z.B. Zyanose aufgrund erhöhter arterio - venöser O_2 - Ausschöpfung. Bei den latent insuffizienten Patienten oder bei Präinsuffizienz, wobei das Herzzeitvolumen nicht eingeschränkt ist, lassen klinische Methoden keinen sicheren Unterschied zu Kreislaufgesunden erkennen.

Wir nahmen als Index für die Funktion des linken Ventrikels den pulmonalen Kapillardruck, der auf zuverlässige Weise den linksventrikulären Füllungsdruck wiedergibt (5, 7, 8) und so eine Aussage über den Einsatz des Starling-Mechanismus erlaubt. Die gute Übereinstimmung von pulmonalem Kapillardruck und linksventrikulärem enddiastolischen Druck wird im folgenden diskutiert.

Am Ende der Diastole stellen der linke Ventrikel, der linke Vorhof und die Pulmonalvenen ein funktionell einheitliches System dar (11,16). Zu diesem Zeitpunkt existieren keine oder nur minimale Druckgradienten in diesen Herzabschnitten, der pulmonale vaskuläre Widerstand ist bei normalem Lungengefäßquerschnitt klein, und der Blutfluß gering. Deshalb nähert sich der enddiastolische Pulmonalarteriendruck weitgehend dem linksatrialen Druck und auch dem linksventrikulären enddiastolischen Druck (10,15,16). Wenn allerdings der Widerstand im Lungenkreislauf erhöht ist, oder eine Mitralstenose vorliegt, gilt diese Beziehung nicht mehr. Denn dann ist der diastolische Pulmonalarteriendruck erhöht, obwohl der linksventrikuläre Füllungsdruck normal sein kann (15,16).

Anders ist die Situation, wenn der pulmonale Kapillardruck bestimmt wird, wobei eine mittellumige Pulmonalarterie durch Aufblasen eines Ballons an der Katheterspitze okkludiert wird (Synonym: Pulmonary capillary wedge pressure PCWP oder Pulmonary artery occlusion pressure PAOP). Hierbei kommt es zu einer retrograden Transmission des linksatrialen Drucks in die in der Pulmonalarterie liegende Katheteröffnung. Dieser pulmonale Kapillardruck entspricht formal und in der absoluten Höhe weitgehend dem linksatrialen Druck, und zwar auch bei einer Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf (5 , 7 , 8).

Der experimentelle Nachweis hierfür wurde durch Simultanmessungen des pulmonalen Kapillardrucks und des linksatrialen Drucks erbracht. Außerdem konnte gezeigt werden, daß der linksatriale Druck und der pulmonale Kapillardruck um so besser übereinstimmen, je größer das durch den Ballon verschlossene Pulmonalgefäß ist (8). Die Erklärung ist, daß die retrograde Druckübertragung vom linken Vorhof um so besser ist, je mehr Lungenkapillaren als "Druckübermittler" zwischengeschaltet sind (8).

Mit dem pulmonalen Kapillardruck als Index für den linksventrikulären Füllungsdruck und bei Kenntnis der Pumpleistung des Herzens läßt sich eine zuverlässige Aussage über den Suffizienzgrad des linken Ventrikels besonders unter Belastungsbedingungen gewinnen.

2. 5 DIE BELASTUNG

Die Funktionsbreite des Herz- und Kreislaufsystems kann durch verschiedene Belastungsverfahren erfaßt werden. Grundsätzlich stehen sich vier Belastungsmöglichkeiten gegenüber: Körperliche Belastung, Erhöhung der Herzfrequenz durch elektrische Vorhofstimulation, Sauerstoffmangelbelastung und Belastung durch Pharmaka.

Von den aufgeführten Belastungsformen kommt die körperliche, und da besonders die Fahrradergometerbelastung den Empfehlungen am nächsten, die die WHO (38) für die Durchführung eines Arbeitsversuchs gegeben hat. Die Forderung nach Meßbarkeit der geleisteten Arbeit ist bei der Fahrradergometerbelastung durch die exakte Dosierbarkeit in Watt gewährleistet.

Für beide Untersuchungsgänge, die erste Untersuchung ohne Digitalis mit anschließendem Eintrittsversuch und für die später durchgeführte Untersuchung unter chronischer Digitalisierung führten wir regelhaft eine Vorbelastung durch. Sie diente dazu, den Patienten mit dem Fahrradergometer vertraut zu machen. Zudem konnte die jeweilige individuelle Leistungsbreite des Patienten festgestellt werden. Das erfolgte durch stufenweise Steigerung der Leistung, wobei im allgemeinen zwischen 30 und 50 Watt begonnen und die Wattzahl im Abstand von 3 Minuten um jeweils 30 Watt gesteigert wurde. Es wurde eine submaximale Belastung nach dem Steady - state - Prinzip angestrebt.

Die Vorbelastung wurde auch aus folgendem Grund durchgeführt: Wir haben bei Untersuchungen im Rahmen der kardiologischen Funktionsdiagnostik wiederholt beobachten

können, daß bei Kreislaufgesunden und bei Herzpatienten die ventrikulären Füllungsdrücke während Ergometerarbeit auch ohne pharmakologische Intervention im zweiten Belastungsversuch niedriger sind als während der ersten Belastung. Hingegen sind während eines dritten Belastungsversuchs keine gerichteten Veränderungen mehr zu erwarten (30). Dieser Befund wurde auch von Widimsky (39) mitgeteilt und kann als Adaptation der Gefäßperipherie mit Reduktion des Afterloads während der zweiten Belastung aufgefaßt werden.

Wir führten die Belastung im Liegen durch, da die Messung der intrapulmonalen Drücke und der arteriellen Blutdrücke im Liegen besser reproduzierbar ist. Auch wird hierdurch die Einhaltung der Sterilität am Kathetermeßplatz erleichtert. Als weiteren Vorteil bietet die Untersuchung im Liegen eine problemlose Registrierung des Elektrokardiogramms, was vor allem bei Patienten mit koronarer Herzkrankung einen wesentlichen Sicherheitsfaktor darstellt.

2. 6 DIE VERSUCHSANORDNUNG

Bei 12 Patienten wurden mit einer Einschwemmkatheteruntersuchung die hämodynamischen Druck - Fluß - Beziehungen in Ruhe und unter Belastung bestimmt (= Kontrolluntersuchung bzw. "ohne Digitalis"). 10 Minuten nach Beendigung dieser ersten Untersuchungsperiode wurde bei allen Patienten 0,6 mg Beta-Methyldigoxin über den noch liegenden Katheter in den rechten Vorhof injiziert. 30 Minuten nach der Injektion wurden die Ruhewerte erneut bestimmt, und anschließend wurde die Hämodynamik während Belastung in einer zweiten Untersuchungsperiode nach dem gleichen Schema und mit gleicher Belastungsstufe wiederholt ermittelt (= Digitaliseintrittsversuch bzw. "akut Digitalis").

Nach durchschnittlich 8 Wochen wurden die Patienten erneut einbestellt. In der Zwischenzeit waren sie auf eine Dosis von 0,2 mg Beta-Methyldigoxin täglich eingestellt. Am Morgen der Untersuchung erfolgte keine Medikation. Die Einschwemmkatheteruntersuchung wurde wiederholt, und die Vor- und Hauptbelastung mit der gleichen Belastungsstufe wie bei den vorhergehenden Untersuchungen vorgenommen (= chronische Digitalisierung bzw. "chronisch Digitalis").

Stichprobenartig wurde vor dem dritten Untersuchungsgang bei 6 Patienten Blut zur Digitalisspiegelbestimmung abgenommen.

Die Versuchsdurchführung ist in den folgenden 20 Punkten detailliert beschrieben:

- 1 Die verschiedenen Druckbereiche beider Kanäle wurden mittels eines mechanischen Eichgerätes über

zwei elektro-mechanische Druckwandler geeicht. Anschließend wurden über das Schreibsystem der beiden Kanäle in allen Druckbereichen Eichtreppen erstellt.

- 2 Vor jedem Arbeitsversuch wurden am liegenden Patienten die EKG - Ableitungen der Extremitäten sowie die Ableitungen nach Goldberger und Wilson registriert. Danach beschränkte man sich während der Vorbelastung und der Hauptbelastung mit den Ableitungen V_1 , V_2 und V_5 , die während der gesamten Untersuchung auf einem Oszillogramm sichtbar waren und kontinuierlich registriert wurden.
- 3 Gleichzeitig wurde vor der Belastung, während der Vor- und Hauptbelastung und in der Erholungsphase der arterielle Blutdruck nach Riva-Rocci gemessen.
- 4 Der Patient hatte dann Gelegenheit, sich mit dem Fahrradergometer vertraut zu machen.
- 5 Hierauf erfolgte die Fixierung des Meßtisches mit den beiden elektrischen Druckwandlern auf der Höhe des individuellen physiologischen Nulldruckpunktes des jeweiligen Patienten, der nach der Methode von Burri (4) ermittelt wurde.
- 6 Sterile Abdeckung des desinfizierten linken Armes, dessen mediale Kubitalvene punktiert wurde.
- 7 Die Körpertemperatur war vor der Belastungsuntersuchung rektal gemessen worden und wurde jetzt dem Computer eingespeichert. Die rektale Temperatur durfte deshalb der Körpertemperatur gleichgesetzt werden, da nach der Literatur (17) selbst in Ausnahmefällen ein Fehler von 1,5 % nicht überschritten wurde.
- 8 Der Ballon des Katheters wurde auf Dichtigkeit unter Wasser in einem sterilen Wasserstandgefäß geprüft. Anschließend wurde mit einem sterilen Kabel zum Car-

diac-Output-Computer die Verbindung hergestellt. Dann erfolgte die Abgleichung des Thermistors für eine Wheatstonesche Brückenschaltung. Dadurch konnte gleichzeitig die funktionelle Einheit Thermistor - Verbindungsdrähte - Kabel - Brücke - Computer getestet werden.

- 9 Darauf wurde eine Punktionskanüle in eine Armvene eingeführt und ein kurzer Mandrin nachgeschoben. Nach Entfernen der Kanüle wurde über ein Spezialeinführungsbesteck das Gefäß dilatiert.
- 10 Beide Katheterlumina wurden dann an Drei-Wege-Hähne angeschlossen, die beide Lumina mit den Druckwandlern und damit mit dem Registriergerät und dem Oszillographen verbinden. Beide Katheterlumina wurden hierauf vom Nulldruckhahn in Druck-Null-Stellung mit heparinisierte Kochsalzlösung durchgespült, um eine optimale Drucktransmission zu gewährleisten.
- 11 Über diese Drei-Wege-Hähne wurde nun Druck auf die Druckwandler gegeben und damit konnte der Kathetervorschub am Oszilloskop optisch verfolgt werden. Im rechten Vorhof wurde dann der Ballon aufgeblasen und nach der Ventrikelpassage im pulmonalen Stromgebiet so platziert, daß der pulmonale kapillare Druck registriert werden konnte. Der Katheter wurde mit maximal aufgeblasenem Ballon nie länger als 50 Sekunden in PCP-Stellung belassen.
- 12 Darauf erfolgte die Vorbelastung am Fahrradergometer.
- 13 Nach 25 bis 30 Minuten Erholungspause erfolgte zunächst die Nacheichung der verschiedenen Schreibbereiche. Dann wurden Einmalspritzen, die mit 10 ml Eiswasser gefüllt waren, einem sterilen Eisbad entnommen und mit größtmöglicher Geschwindigkeit in das proximale Katheterlumen injiziert. Vor jeder Messung muß der Thermistor wieder abgeglichen werden. Unter Ruhebedingungen führte man 6 Thermodilutionsmessungen

gen durch, unter Belastung 4, die gemittelt das Ergebnis der jeweiligen Herzzeitvolumenmessung ergaben.

- 14 Die Registrierung der aktuellen Drücke der rechten Vorhofs, des Pulmonalis - und des pulmonalen kapillaren Druckes erfolgte in Ruhe und unter Belastung in 1- minütigen Intervallen, dazwischen wurden die elektronisch integrierten Mitteldrücke gemessen.
- 15 Danach legte der Patient die Beine auf die Pedale, Nachdem sich der Pulmonalismitteldruck und der rechte Vorhofdruck weitgehend konstant eingestellt hatten, wurde mit der rektangulären Belastung begonnen, deren Höhe durch die Vorbelastung ermittelt worden war.
- 16 Unter Steady-state-Bedingungen (meist in der 4. Belastungsminute) wurde dann das Herzzeitvolumen nach dem vorgenannten Schema bestimmt.
- 17 Vor Belastungsende wurden noch einmal alle Drücke registriert. In der ersten, der dritten und der fünften Minute nach Belastungsende wurden erneut alle Drücke registriert.
- 18 Nach dem Rückzug aus der Pulmonalarterie und nach Registrierung der rechtsventrikulären Drücke wurde der Katheter entfernt.
- 19 Manuelle Kompression der Punktionsstelle, anschließend steriler Kompressionsverband.
- 20 Für die Digitaliseintrittsversuche wurde im Anschluß an die Hauptbelastung (also nach Punkt 17) 0,6 mg Beta-Methyldigoxin intravenös über den noch liegenden Venenkatheter gespritzt. Nach 30 Minuten Wartezeit wurden erneut die Ruhedrucke registriert und nochmals eine Hauptbelastung (Punkt 15 bis 17) unter den gleichen Bedingungen wie die erste Hauptbelastung durchgeführt.

2.7 STATISTISCHE METHODEN

Aus den Meßergebnissen wurden die Mittelwerte ($\bar{x}$) und die Standardabweichung (SD) berechnet. Die statistische Signifikanz wurde aufgrund des T-Tests nach Student für paarige Stichproben nachgewiesen.

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,01$ galt der Unterschied zweier Stichproben als hochsignifikant, bei $p < 0,05$ als signifikant, bei einer höheren Irrtumswahrscheinlichkeit als nicht signifikant.

3.1 VERHALTEN DER BEIDEN PATIENTENGRUPPEN

Bei allen drei Untersuchungsgängen, Kontrollwerte ohne Digitalismedikation, Eintrittsversuch nach akuter Digitalisierung und erneute Bestimmung unter chronischer Digitalisapplikation wurden als Ruhe- und Belastungswerte gemessen bzw. errechnet:

Pulmonaler kapillarer Mitteldruck (PCP)	
Pulmonalarterienmitteldruck	(PAM)
Rechtsatrialer Mitteldruck	(RAM)
Herzzeitvolumen	(HZV)
Herzfrequenz	(HF)
Schlagvolumen	(SV)

Die Ergebnisse sind in den Tab.1 bis 7 und den Abb.1 bis 4 dargestellt.

Aus der Tab.2 bzw. Abb.2 geht hervor, daß bei 7 der 12 Patienten unseres Kollektivs der pulmonale kapillare Mitteldruck unter Belastung nach akuter Digitalismedikation verbessert gegenüber den Kontrollwerten war.

Diese Patienten werden im folgenden als "Responders" bezeichnet (= Gruppe I). Die andere Gruppe der Patienten zeigte keine positiven Veränderungen nach akuter Digitalisierung (= "Non-Responders" oder Gruppe II).

Der pulmonale Kapillardruck, der Pulmonalarterienmitteldruck und der rechtsatriale Mitteldruck zeigten in Ruhe bei der Gruppe I keine signifikanten Unterschiede nach Digitalisierung.

Der pulmonale Kapillardruck sank in Ruhe vom Kontrollwert $12,36 \pm 6,51$ auf $11,0 \pm 6,38$ im Eintrittsversuch ab und erniedrigte sich weiter unter chronischer Medikation ($8,57 \pm 1,72$).

Der Pulmonalarterienmitteldruck lag in Ruhe ohne Digitalis bei $22,29 \pm 8,46$. Er nahm nach akuter ($21,0 \pm 6,95$) und nach chronischer Medikation ($18,78 \pm 3,29$) nur unwesentlich ab.

Der rechtsatriale Mitteldruck erniedrigte sich in Ruhe vom Kontrollwert ($3,9 \pm 1,24$) auf $3,0 \pm 0,90$ im Akutversuch und stieg dann unter chronischer Digitalisierung auf $3,5 \pm 1,06$ an.

Bei Gruppe I kam es nach akuter Digitalisierung zu einer Reduktion des linksventrikulären Füllungsdrucks (= pulmonaler kapillarer Mitteldruck) unter Belastung. Der Durchschnittsbelastungswert im Kontrollversuch ($27,28 \pm 5,37$) nahm nach $0,6$ mg Beta-Methyldigoxin intravenös auf $23,71 \pm 5,62$ mmHg ab ($p < 0,01$). Nach chronischer Medikation lag der pulmonale kapillare Druck unter Belastung bei $21,57 \pm 7,25$, das bedeutet eine hochsignifikante Verbesserung gegenüber dem Kontrollwert ($p < 0,01$), und eine signifikante Verbesserung gegenüber dem Eintrittswert ($p < 0,05$).

Der Pulmonalarterienmitteldruck der Gruppe I nahm unter Belastung im Akutversuch gegenüber dem Kontrollwert ($41,16 \pm 8,08$) auf $39,66 \pm 8,23$ ab (n.s.). Nach chronischer Digitalisierung zeigte sich eine Reduktion auf $34,08 \pm 8,78$, was gegenüber dem Kontrollwert ($p < 0,02$) und dem Eintrittswert ($p < 0,025$) signifikant war.

Der rechtsatriale Mitteldruck wies unter Belastung eine deutliche Reduktion vom Kontrollwert ($8,9 \pm 2,67$) zum Akutversuch ($7,4 \pm 2,16$) und zur chronischen Untersuchung ($6,0 \pm 3,10$) auf. Diese Veränderungen konnten statistisch nicht gesichert werden.

Bei den übrigen Patienten (Gruppe II) kam es nach Digitalis zu keiner signifikanten Änderung des pulmonalen kapillaren Mitteldrucks, des Pulmonalarterienmitteldrucks und des rechtsatrialen Drucks in Ruhe und unter Belastung:

Der pulmonale kapillare Druck sank in Ruhe vom Kontrollwert ($9,00 \pm 2,83$) auf $8,10 \pm 1,14$ im Eintrittsversuch ab und erhöhte sich dann unter chronischer Digitalismedikation auf $10,4 \pm 3,91$.

Der Pulmonalarteriendruck lag in Ruhe ohne Digitalis bei $20,0 \pm 2,92$. Er nahm nach akuter ($19,20 \pm 2,78$) und nach chronischer Medikation ($20,00 \pm 6,32$) nur unbedeutend ab.

Der rechtsatriale Mitteldruck erniedrigte sich in Ruhe vom Kontrollwert ($4,56 \pm 1,44$) auf $3,90 \pm 0,74$ im Akutversuch und stieg dann unter chronischer Digitalisierung auf $4,80 \pm 2,11$ an.

Der pulmonale Kapillardruck erhöhte sich unter Belastung vom Ausgangswert ($24,80 \pm 4,32$) auf $26,60 \pm 5,94$ unter einmaliger Digitalisierung und weiter auf $29,00 \pm 4,95$ während chronischer Medikation.

Der Pulmonalarterienmitteldruck blieb unter Belastung annähernd gleich: Kontrollwert $46,20 \pm 8,53$; Akutversuch $46,40 \pm 11,17$; chronische Digitalisierung $48,22 \pm 11,26$.

Der rechtsatriale Mitteldruck wies unter Belastung eine geringfügige Reduktion vom Ausgangswert ($12,22 \pm 4,47$) auf $10,56 \pm 4,44$ im Eintrittsversuch auf, er stieg bei der chronischen Untersuchung wieder an ($13,92 \pm 5,62$).

Beim Herzzeitvolumen traten geringfügige Änderungen bei beiden Gruppen auf, wobei das Herzzeitvolumen der "Non-Responders" in Ruhe von $7,29 \pm 2,46$ auf $7,07 \pm 1,95$ im Akutversuch und auf $6,35 \pm 1,83$ unter chronischer Medikation (n.s.) abnahm. Die Belastungswerte der Gruppe I sanken geringfügig von $11,23 \pm 2,72$ auf $10,72 \pm 2,27$ im Eintrittsversuch und auf $10,07 \pm 2,48$ nach chronischer Digitalisierung.

Das Herzzeitvolumen der "Non-Responders" lag in Ruhe bei $6,49 \pm 0,87$ ohne Medikation, es änderte sich unwesentlich im Eintrittsversuch ($6,2 \pm 0,67$) und unter chronischer Digitalisierung ($6,49 \pm 0,61$). Unter Belastung sank es von $11,95 \pm 1,40$ auf $11,88 \pm 0,76$ nach einmaliger Digitalisierung, unter chronischer Medikation stieg es auf $12,80 \pm 1,65$ an.

Die Herzfrequenz zeigte unter der Digitalisierung eine unbedeutende Abnahme bei beiden Gruppen: Bei Gruppe I sanken in Ruhe die Werte von $78,14 \pm 19,51$ auf $77,57 \pm 19,73$ und auf $74,43 \pm 16,65$. Unter Belastung lag die Herzfrequenz bei $109,57 \pm 17,02$ ohne Medikation, sie nahm im Eintrittsversuch ($106,00 \pm 16,68$) und unter chronischer Digitalismedikation ($103,14 \pm 17,02$) geringfügig ab. Bei Gruppe II zeigten sich in Ruhe Werte von $68,00 \pm 6,66$; $67,60 \pm 10,92$; $63,80 \pm 12,95$. Die entsprechenden Belastungswerte lagen bei $113,80 \pm 8,04$ im Kontrollversuch, sie erniedrigten sich im Akutversuch ($110,60 \pm 8,26$), genauso unter chronischer Medikation ($107,60 \pm 9,42$).

Das Schlagvolumen nahm bei Gruppe I in Ruhe ohne Medikation von $95,20 \pm 23,93$ zu auf $96,40 \pm 22,31$ im Eintrittsversuch, unter chronischer Digitalisierung sank es auf $90,20 \pm 21,06$. Die entsprechenden Belastungswerte erniedrigten sich vom Kontrollwert ($105,20 \pm 29,68$) zum Akutversuch ($106,00 \pm 26,38$) und nochmals zur chronischen Medikation ($103,00 \pm 25,36$).

Bei Gruppe II zeigte sich in Ruhe eine leichte Reduktion von $97,25 \pm 17,93$ auf $94,25 \pm 14,99$, unter chronischer Digitalisierung war dann ein Anstieg auf $104,15 \pm 19,12$ zu verzeichnen. Unter Belastung war die gleiche Tendenz erhalten: $108,25 \pm 17,25$ Kontrollwert, $110,00 \pm 15,89$ nach einmaliger Digitalisierung und $117,25 \pm 19,86$ bei der chronischen Medikation.

Stichprobenartig wurde vor dem dritten Untersuchungs- gang bei 6 Patienten der Digitalisblutspiegel mittels Radio-Immun-Assay bestimmt. Jedesmal konnte ein positiver Digitalisspiegel festgestellt werden, der im therapeutischen oder annähernd im therapeutischen Bereich lag.

3.2 TABELLARISCHE ÜBERSICHT ÜBER DIE HÄMODYNAMISCHEN

WERTE MIT STATISTISCHER AUSWERTUNG

Responders

Nr.	Pat.	Alter	Geschl.	Diagnose
1.	D.A.	59	m.	H
2.	S.F.	82	m.	H
3.	S.A.	34	m.	VWIF
4.	K.R.	54	m.	VWIF
5.	S.H.	54	m.	KHK
6.	S.P.	51	m.	H HWIF
7.	S.J.	46	m.	H

Non-Responders

Nr.	Pat.	Alter	Geschl.	Diagnose
8.	B.J.	61	m.	H
9.	H.A.	45	m.	H HWIF
10.	S.O.	46	w.	H
11.	P.N.	57	m.	H KHK
12.	L.H.	56	m.	H KHK

Tab.: 1 Das Patientengut

H = Hypertonie
KHK = koronare Herzerkrankung
VWIF = Vorderwandinfarkt
HWIF = Hinterwandinfarkt

ICP _R responders			
Pat.- Nr.	ohne Dig.	akut Dig. *	chron. Dig. **
1.	13	12	7
2.	7.5	7	7
3.	24	24	11
4.	17	11	8
5.	8	11	10
6.	12	8	10
7.	5	4	7
$\bar{x}$	12.36	11.00	8.57
SD	6.51	6.38	1.72
* gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber * n.s.			

PCP _R Non-Responders			
Pat.- Nr.	ohne Dig.	akut Dig. *	chron. Dig. **
8.	7	8	8
9.	11	7.5	6
10.	13	10	9
11.	7	8	15
12.	7	7	14
$\bar{x}$	9.00	8.10	10.4
SD	2.83	1.14	3.91
* gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber * n.s.			

PCP _{Bel} Responders			
Pat.- Nr.	ohne Dig.	akut Dig. *	chron. Dig. **
1.	30	27	22
2.	23	20	17
3.	36	32	33
4.	28	24	19
5.	20	17	15
6.	30	28	30
7.	24	18	15
$\bar{x}$	27.28	23.71	21.73
SD	5.37	5.62	7.25
* gegenüber ohne Dig. $p < 0.01$			
** gegenüber ohne Dig. $p < 0.01$			
** gegenüber * $p < 0.05$			

PCP _{Bel} Non-Responders			
Pat.- Nr.	ohne Dig.	akut Dig. *	chron. Dig. **
8.	25	25	25
9.	30	30	32
10.	21	23	23
11.	20	20	30
12.	28	35	35
$\bar{x}$	24.80	26.60	29.00
SD	4.32	5.94	4.95
* gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber * n.s.			

Tab.: 2

PCP = pulmonaler kapillarer Mitteldruck (mmHg)
R = Ruhewerte
Bel = Belastungswerte
Dig. = Digitalis

PAM _R Responders			
Pat.- Nr.	ohne Dig.	akut Dig. *	chron. Dig. **
1.	22	21	20
2.	20	20	18
3.	38	34	21
4.	25	21	16.5
5.	16	17	20
6.	24	23	23
7.	11	11	13
$\bar{x}$	22.29	21.00	18.78
SD	8.46	6.95	3.29
* gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber * n.s.			

PAM _R Non-Responders			
Pat.- Nr.	ohne Dig.	akut Dig. *	chron. Dig. **
8.	20	21	16
9.	19	15	14
10.	21	20	18
11.	16	18	22
12.	24	22	30
$\bar{x}$	20.00	19.20	20.00
SD	2.92	2.78	6.32
* gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber * n.s.			

PAM _{Bel} Responders			
Pat.- Nr.	ohne Dig.	akut Dig. *	chron. Dig. **
1.	-	-	-
2.	34	33	29
3.	50	52	45
4.	50	45	37.5
5.	35	33	25
6.	45	43	45
7.	33	32	28
$\bar{x}$	41.16	39.66	34.08
SD	8.08	8.23	8.78
* gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber ohne Dig. p < 0.02			
** gegenüber * p < 0.025			

PAM _{Bel} Non-Responders			
Pat.- Nr.	ohne Dig.	akut Dig. *	chron. Dig. **
8.	50	45	43
9.	45	42	45
10.	35	35	40
11.	43	45	45
12.	58	65	68
$\bar{x}$	46.20	46.40	48.20
SD	8.53	11.17	11.26
* gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber * n.s.			

Tab.: 3

PAM = pulmonaler arterieller Mitteldruck (mmHg)
R = Ruhewerte
Bel = Belastungswerte
Dig. = Digitalis

RAM _R Responders			
Pat.- Nr.	ohne Dig.	akut Dig. *	chron. Dig. **
1.	-	-	-
2.	-	-	-
3.	4	3	2
4.	5.5	3.5	3.5
5.	4	4	4.5
6.	4	3	4.5
7.	2	1.5	3
$\bar{x}$	3.9	3.0	3.5
SD	1.24	0.90	1.06
* gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber * n.s.			

RAM _R Non-Responders			
Pat.- Nr.	ohne Dig.	akut Dig. *	chron. Dig. **
8.	4	4	3.5
9.	5	3	2.5
10.	6.8	5	4
11.	3	4	7.5
12.	4	3.5	6.5
$\bar{x}$	4.56	3.9	4.8
SD	1.44	0.74	2.11
* gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber * n.s.			

RAM _{Bel} Responders			
Pat.- Nr.	ohne Dig.	akut Dig. *	chron. Dig. **
1.	-	-	-
2.	-	-	-
3.	11.5	9	3
4.	7.5	7.5	8
5.	11	9.5	7
6.	9.5	7	9.5
7.	5	4	2.5
$\bar{x}$	8.9	7.4	6.0
SD	2.67	2.16	3.10
* gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber * n.s.			

RAM _{Bel} Non-Responders			
Pat.- Nr.	ohne Dig.	akut Dig. *	chron. Dig. **
8.	10	7	7.5
9.	12	10.5	10.5
10.	9.6	7.3	9
11.	9.5	10	16.5
12.	20	18	20
$\bar{x}$	12.22	10.56	13.92
SD	4.47	4.44	5.62
* gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber * n.s.			

Tab.: 4

RAM = rechtsatrialer Mitteldruck
R = Ruhewerte
Bel = Belastungswerte
Dig. = Digitalis

HZV _R Responders			
Pat.-Nr.	ohne Dig.	akut Dig. *	chron. Dig. **
1.	-	-	-
2.	-	-	-
3.	5.00	5.10	4.40
4.	6.60	5.70	4.90
5.	8.30	7.97	6.68
6.	11.07	9.98	9.04
7.	5.50	6.62	6.72
$\bar{x}$	7.29	7.07	6.35
SD	2.46	1.95	1.83
* gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber * n.s.			

HZV _R Non-Responders			
Pat.-Nr.	ohne Dig.	akut Dig. *	chron. Dig. **
8.	-	-	-
9.	5.70	5.70	5.70
10.	7.66	6.40	6.93
11.	5.99	5.64	6.31
12.	6.61	7.07	7.02
$\bar{x}$	6.49	6.20	6.49
SD	0.87	0.67	0.61
* gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber * n.s.			

HZV _{Bel} Responders			
Pat.-Nr.	ohne Dig.	akut Dig. *	chron. Dig. **
1.	-	-	-
2.	-	-	-
3.	8.70	7.60	6.90
4.	8.50	9.60	8.40
5.	13.90	12.58	10.10
6.	14.13	13.20	12.24
7.	10.91	10.64	12.73
$\bar{x}$	11.23	10.72	10.07
SD	2.72	2.27	2.48
* gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber * n.s.			

HZV _{Bel} Non-Responders			
Pat.-Nr.	ohne Dig.	akut Dig. *	chron. Dig. **
8.	-	-	-
9.	11.7	11.8	14.1
10.	12.96	12.15	13.30
11.	13.07	12.69	13.42
12.	10.69	10.87	10.39
$\bar{x}$	11.95	11.88	12.80
SD	1.40	0.76	1.65
* gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber * n.s.			

Tab.: 5

HZV = Herzzeitvolumen (l/min)
 R = Ruhewerte
 Bel = Belastungswerte
 Dig. = Digitalis

HF _R Responders			
Pat.- Nr.	ohne Dig.	akut Dig. *	chron. Dig. **
1.	77	78	75
2.	80	88	88
3.	82	78	75
4.	65	60	57
5.	65	66	58
6.	118	115	103
7.	60	58	65
$\bar{x}$	78.14	77.57	74.43
SD	19.51	19.73	16.65
* gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber * n.s.			

HF _R Non-Responders			
Pat.- Nr.	ohne Dig.	akut Dig. *	chron. Dig. **
8.	69	70	63
9.	70	74	60
10.	64	58	57
11.	58	55	53
12.	78	81	86
$\bar{x}$	68.00	67.60	63.80
SD	6.66	10.92	12.95
* gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber * n.s.			

HF _{Bel} Responders			
Pat.- Nr.	ohne Dig.	akut Dig. *	chron. Dig. **
1.	120	120	122
2.	105	105	105
3.	117	112	98
4.	101	92	91
5.	93	90	78
6.	140	133	127
7.	94	90	101
$\bar{x}$	109.57	106.00	103.14
SD	17.02	16.68	17.02
* gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber * n.s.			

HF _{Bel} Non-Responders			
Pat.- Nr.	ohne Dig.	akut Dig. *	chron. Dig. **
8.	115	112	100
9.	115	115	115
10.	120	115	115
11.	100	96	95
12.	119	115	113
$\bar{x}$	113.80	110.60	107.60
SD	8.04	8.26	9.42
* gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber * n.s.			

Tab.: 6

HF = Herzfrequenz (1/min)
R = Ruhewerte
Bel = Belastungswerte
Dig. = Digitalis

SV _R Responders			
Pat.- Nr.	ohne Dig.	akut Dig. *	chron. Dig. **
1.	-	-	-
2.	-	-	-
3.	61	65	59
4.	101	95	86
5.	128	121	115
6.	94	87	88
7.	92	114	103
$\bar{x}$	95.20	96.40	90.20
SD	23.93	22.31	21.06
* gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber * n.s.			

SV _R Non-Responders			
Pat.- Nr.	ohne Dig.	akut Dig. *	chron. Dig. **
8.	-	-	-
9.	81	77	95
10.	120	110	121
11.	103	103	119
12.	85	87	81.6
$\bar{x}$	97.25	94.25	104.15
SD	17.93	14.99	19.12
* gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber * n.s.			

SV _{Bel} Responders			
Pat.- Nr.	ohne Dig.	akut Dig. *	chron. Dig. **
1.	-	-	-
2.	-	-	-
3.	74	68	70
4.	85	104	92
5.	150	140	131
6.	101	100	96
7.	116	118	126
$\bar{x}$	105.20	106.00	103.00
SD	29.68	26.38	25.36
* gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber * n.s.			

SV _{Bel} Non-Responders			
Pat.- Nr.	ohne Dig.	akut Dig. *	chron. Dig. **
8.	-	-	-
9.	102	103	122
10.	110	110	115
11.	131	132	140
12.	90	95	92
$\bar{x}$	108.25	110.00	117.25
SD	17.25	15.89	19.86
* gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber ohne Dig. n.s.			
** gegenüber * n.s.			

Tab.: 7

SV = Schlagvolumen (ml)
R = Ruhewerte
Bel = Belastungswerte
Dig. = Digitalis

3.3 GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE

PCP - Ruhewerte

- 35 -

Abb.1

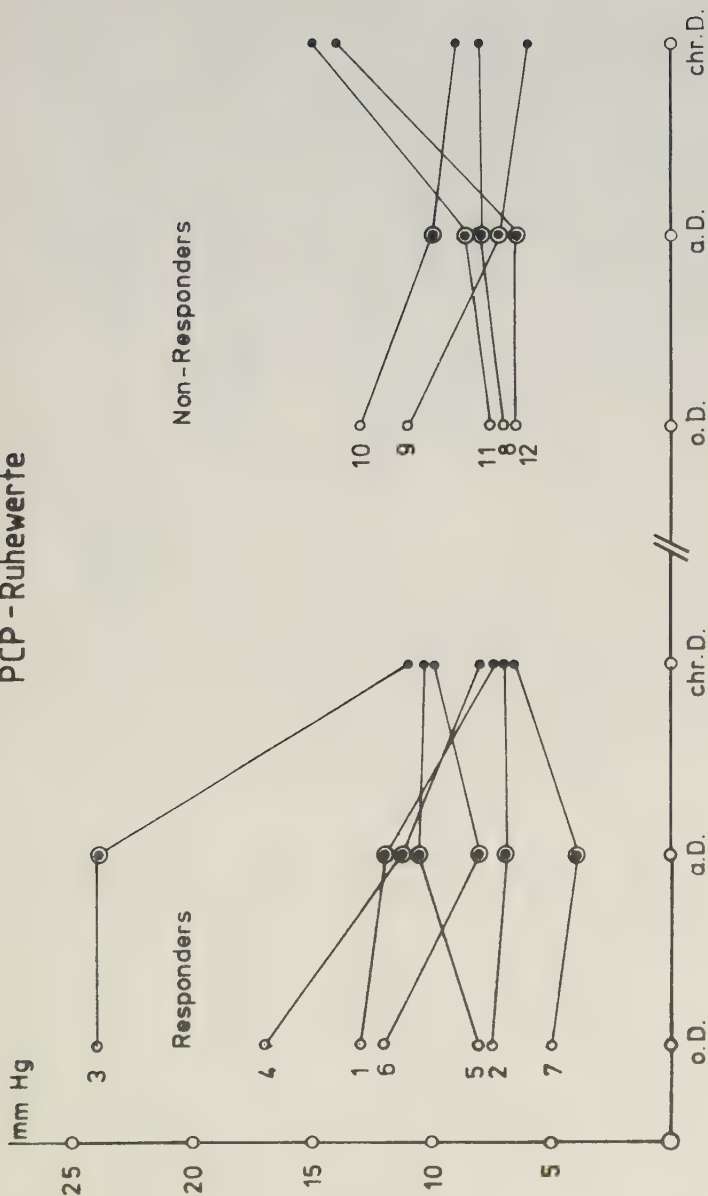
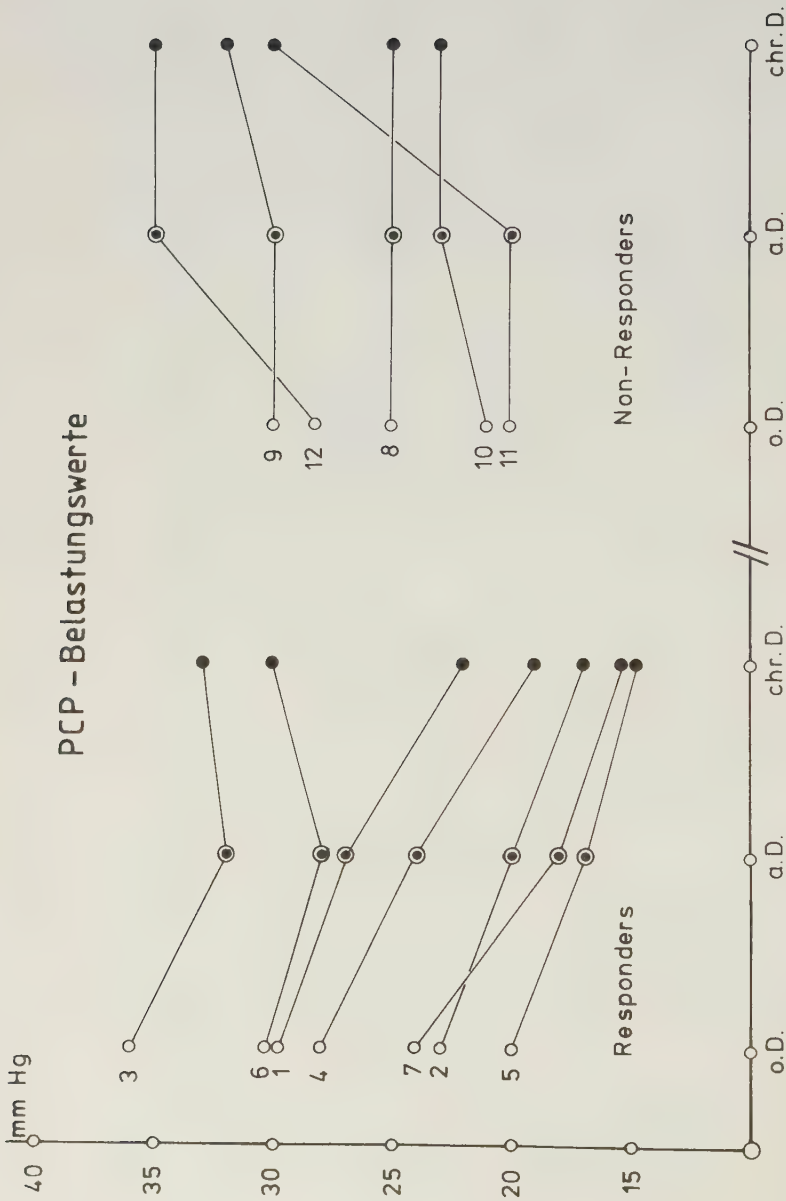
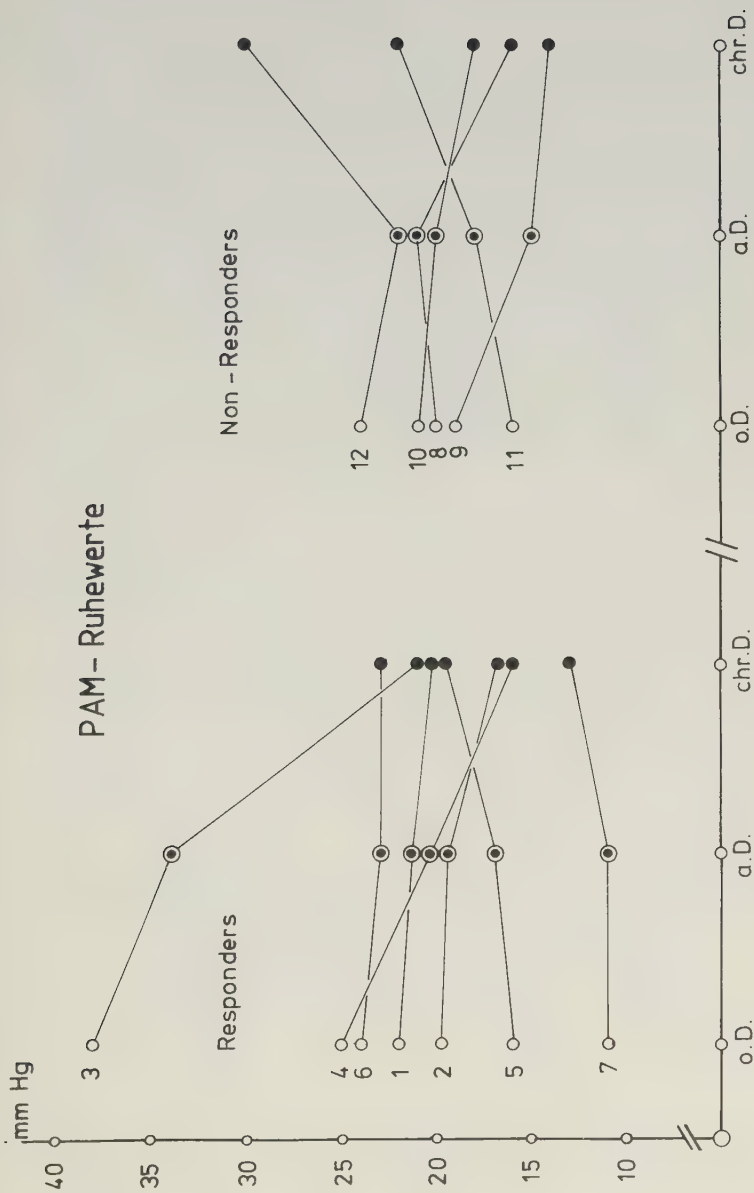


Abb.2





4 BESPRECHUNG DER HÄMODYNAMISCHEN ERGEBNISSE

Bei der manifesten Herzinsuffizienz stellt die Anwendung der Digitalisglykoside ein wichtiges therapeutisches Prinzip dar, bei den Vorstadien der Herzinsuffizienz ist ihr Einsatz jedoch umstritten. Einige Untersucher (3,36) fanden eine Verbesserung der Hämodynamik nach frühzeitiger Digitalisierung, andere (6,20) konnten keine signifikante Wirkung nachweisen. Diese Untersuchungen beziehen sich durchwegs auf hämodynamische Veränderungen nach akuter intravenöser Glykosidapplikation. Die Übertragung dieser Ergebnisse auf die Effekte einer chronischen Digitalisierung erscheint fraglich. Williams et al. (40) konnten jedoch in einer tierexperimentellen Arbeit zeigen, daß von einer frühzeitigen Digitalisierung bei chronischer Druckbelastung des linken Ventrikels eine protektive Wirkung zu erwarten ist.

In einer eigenen Untersuchungsreihe (26) prüften wir die hämodynamischen Veränderungen nach akuter Digitalisierung bei 91 Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium I bis II entsprechend der Einteilung der New York Heart Association. Hierbei zeigte sich nach Digitalisapplikation eine signifikante Verbesserung im Druck - Fluß - Verhalten bei Patienten mit Herzmuskelinsuffizienz infolge arterieller Hypertonie (51 Patienten), während dies nicht nachweisbar war, wenn zugleich eine koronare Herzerkrankung vorlag (40 Patienten).

Um diese Ergebnisse einer hämodynamischen Änderung nach akuter Digitalisapplikation auf ihre Bedeutung in Hinblick auf eine Langzeittherapie zu überprüfen, wurde in der vorliegenden Arbeit die Wirkung einer einmaligen Digitalisdosis verglichen mit dem Effekt einer chronischen Therapie.

In die Studie aufgenommen wurden freiwillige Probanden mit einer Herzmuskelinsuffizienz infolge einer chronischen arteriellen Hypertonie und/oder koronaren Herzerkrankung. Anhand des hämodynamischen Profiles konnten sie in 2 Gruppen unterteilt werden, je nach Reaktion des pulmonalen kapillären Verschlußdruckes (PCP) unter Belastung auf die akute Digitalisgabe. Der pulmonale Kapillardruck gilt als empfindlicher Parameter für Änderungen des enddiastolischen linksventrikulären Füllungsdruckes (8).

Die erste Gruppe, die "Responders", zeigte nach akuter Digitalisapplikation einen signifikanten Abfall des pulmonalen Kapillardrucks während Ergometerbelastung ($p < 0,01$). Zu dieser Gruppe gehörten 3 Patienten mit arterieller Hypertonie, 3 Patienten mit koronarer Herzerkrankung und ein Patient mit Hypertonie und zugleich koronarer Herzerkrankung. Nach chronischer Digitalisapplikation über durchschnittlich 8 Wochen zeigten 5 der 7 Patienten eine noch weitere Reduktion des linksventrikulären Füllungsdruckes unter Belastung, bei 2 Patienten blieb der nach akuter Digitalisgabe erzielte Effekt nahezu unverändert. Bei allen gemeinsam ist jedoch die Aussage erlaubt, daß die nach akuter Glykosidgabe erzielte hämodynamische Verbesserung ($p < 0,01$) auch nach chronischer Applikation anhielt bzw. sich noch weiter verbesserte ($p < 0,05$).

Die zweite Gruppe, die "Non-Responders", zeigte nach akuter Digitalisgabe keine Reduktion des linksventrikulären Füllungsdruckes. Auch nach chronischer Medikation über ca. 8 Wochen war keine Verbesserung der Hämodynamik nachweisbar. Diese Gruppe setzte sich aus 2 Patienten mit arterieller Hypertension und 3 Patienten mit arterieller Hypertonie und zusätzlich koronarer Herzerkrankung zusammen.

Zusammenfassend darf festgehalten werden, daß der im Akutversuch erzielte günstige Effekt auf den pulmonalen kapillaren Mitteldruck während Belastung nach einmaliger Digitalisgabe auch nach chronischer Medikation nachweisbar ist. Bleibt jedoch im Akutversuch eine Drucksenkung im pulmonal-kapillaren Bereich aus, so scheint diese Reaktion auch nach Dauertherapie nicht erwartet werden zu können.

Sowohl nach akuter als auch während chronischer Digitalisierung bleibt ein Anstieg des Herzzeitvolumens bei unseren Patienten in Ruhe und während Belastung aus. Dies gilt für beide Patientengruppen. Braunwald (2) zeigte eine erhebliche Zunahme der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit unter Digitalismedikation. Die absolute Zunahme der Kontraktilitätsgrößen nach Digitalis war bei Normalen und Kranken annähernd gleich. Der relative Effekt auf die Kontraktilität des insuffizienten Myokards war daher deutlich stärker ausgeprägt. Eine Zunahme der Inotropie ist daher im Stadium der "Präinsuffizienz" nicht notwendigerweise mit einem Anstieg des Herzzeitvolumens verbunden. Hier dürfte eine Reduktion der linksventrikulären Füllungsdrücke der Ausdruck einer positiven Inotropie sein. Eine Normalisierung der erhöhten Füllungsdrücke bei gleichbleibendem Herzzeitvolumen führt zu einer Linksverschiebung auf der Frank - Starling - Kurve und damit zu einer effektiveren Arbeitsweise des linksventrikulären Myokards.

Inwieweit andere Pathomechanismen nach Digitalisapplikation das Herzzeitvolumen beeinflussen, kann nicht mit Sicherheit beantwortet werden. Zu diskutieren sind in diesem Zusammenhang die tierexperimentellen Untersuchungen von Fleckenstein (9) und der Gruppe von Braunwald und Mason(1,24,33). So fand ersterer an isolier-

ten Streifen von Arteriolen und Venolen einen kontrahierenden Effekt durch Digitalis. Braunwald und Mason sahen bei ihren Untersuchungen an Herzgesunden nach Ouabain einen Anstieg des arteriellen Blutdrucks verbunden mit einem Abfall des Blutflusses im Unterarm. Da hierbei das Herzzeitvolumen konstant blieb, muß es zu einer arteriolen Widerstandserhöhung im Bereich des Unterarms gekommen sein. Bei der manifesten Herzinsuffizienz war ohne Digitalis der Blutfluß im Unterarm erniedrigt, der arterielle Widerstand und der Venentonus gegenüber den Herzgesunden erhöht. Letzteres deckt sich mit Untersuchungen von König et al. (18), die ebenfalls bei Herzinsuffizienz einen starken Anstieg des Venentonus unter Belastung fanden. Dies entspricht einem verstärkten kompensatorischen Sympathikotonus. Wenn diese Patienten Ouabain erhielten, stieg dagegen der Blutfluß im Unterarm an, der arterielle Blutdruck blieb konstant, der arterielle Widerstand und der Venentonus sanken. Die durch das Digitalisglykosid verbesserte Herzleistung - das Herzzeitvolumen war signifikant erhöht - läßt den kompensatorisch erhöhten Sympathikotonus sinken, die adrenerge Arteriolen- und Venenkonstriktion läßt nach und überspielt den konstriktiven Digitaliseffekt.

Da sich unsere Patienten überwiegend im Stadium I der Herzinsuffizienz befanden und damit lediglich eine Druckerhöhung ohne Flußänderung aufwiesen, ist also eine Abnahme des Herzzeitvolumens nach Digitalis nicht zu erwarten.

Als Ursache der Störung einer Druck - Fluß - Beziehung kann bei unseren Patienten mit arterieller Hypertonie und/oder koronarer Herzerkrankung sowohl eine beginnende kontraktile Insuffizienz des Herzmuskels (Präinsuffizienz nach Roskamm) als auch eine Reduktion der linksventrikulären Dehnbarkeit (Compliance) aufgrund Hypertrophie und/oder Narbengewebe vorliegen.

Kontraktilität und Dehnbarkeit sind zwei der Parameter, die die Ventrikelfunktion beeinflussen, wobei nur der erste durch Digitalis zu verändern ist. Bei gleichbleibendem Herzzeitvolumen stellt der linksventrikuläre Füllungsdruck einen ausreichend guten Parameter zur Beurteilung der globalen Ventrikelfunktion dar, so daß Änderungen im Druckverhalten auf Änderungen der Kontraktilität schließen lassen.

Durch Digitalisierung wird der Kontraktilitätszustand erhöht, und zwar um so ausgeprägter, je stärker die kontraktiven Eigenschaften des Myokards vor Digitalisgabe beeinträchtigt waren (2). Wenn durch Digitalisglykoside eine Reduktion von erhöhten Füllungsdrücken oder eine Zunahme des Herzzeitvolumens erreicht werden kann, so ist der Schluß gerechtfertigt, daß zumindest partiell eine Kontraktionsschwäche des Myokards an der Störung der Druck - Fluß - Beziehung beteiligt war. Umgekehrt ist bei Verminderung der Compliance ein günstiger Effekt von Digitalis nicht zu erwarten.

Ein weiterer zu beachtender Pathomechanismus ist der absolute Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels nach Digitalisgabe (6 , 21). Dieser wird beim gesunden Herzen als Folge der Kontraktilitätszunahme erhöht. Bei Herzinsuffizienz infolge einer myokardialen Narbe und/oder Koronarinsuffizienz könnte durch die Inotropiesteigerung des Myokards und dem damit verbundenen erhöhten Sauerstoffverbrauch die koronare Minderdurchblu-

tung weiter verstärkt werden. Diese insgesamt negative Digitaliswirkung tritt nicht ein, wenn es aufgrund der Verminderung der Herzgröße und der Senkung der Herzfrequenz zu einer günstigeren Arbeitsweise gemäß dem La Place'schem Gesetz kommt.

Zusammenfassend kann man auf unser Patientengut bezogen folgendes festhalten:

1. Die unterschiedliche Ansprechbarkeit auf Herzglykoside bei Patienten mit latenter Herzinsuffizienz infolge arterieller Hypertonie erklärt sich dadurch, daß die linksventrikuläre Füllungsdruckerhöhung ursächlich sowohl auf eine kompensatorische Hypertrophie mit Complianceverminderung als auch auf eine Kontraktionsschwäche zurückgehen kann, was von Digitalis, wie wir oben ausgeführt haben, verschieden beeinflußt wird.
2. Nach einer transmuralen Myokardischämie kommt es zu einem mehr oder weniger großen Verlust an kontraktilem Myokard mit Narbenbildung. Das Ausmaß einer Digitaliswirkung auf das Restmyokard hängt von der Narbengröße und -lokalisation ab. Hierdurch erklärt sich die uneinheitliche Reaktion der Kontraktilitätsparameter nach Digitalisapplikation.

Die Herzglykoside können also bereits im Stadium der Präinsuffizienz ihre positiv inotrope Wirkung entfalten und die Hämodynamik verbessern, sofern eine Kontraktionsminderung vorlag. Es fragt sich, ob dadurch auf lange Zeit das Auftreten einer manifesten Insuffizienz verzögert oder vermieden werden kann im Sinne der tierexperimentellen Untersuchung von Williams (40).

Durch die vorliegende Arbeit konnten wir zeigen, daß die Wirkung einer einmaligen intravenösen Digitalisgabe bei Patienten mit latenter Herzinsuffizienz repräsentativ ist für den zu erwartenden Effekt einer chronischen Digitalisierung. Die z.T. unterschiedliche Wirkungsweise von Digitalis auf den pulmonalen Kapillardruck bei Patienten mit Hypertonie und/oder koronarer Herzerkrankung wurde diskutiert. Die Frage nach einer protektiven Digitaliswirkung in den frühen Stadien der Herzinsuffizienz bei arterieller Hypertonie ist nur durch großangelegte Langzeitstudien an einem geeigneten Patientengut zu klären.

5 ZUSAMMENFASSUNG

12 Patienten mit hämodynamischen Hinweisen für eine beginnende Herzinsuffizienz (pulmonaler kapillarer Mitteldruck größer 20 mmHg bei Belastung) wurden mit einem Swan-Ganz-Rechtsherzkatheter in Ruhe und unter Belastung hämodynamisch untersucht. Nach Gabe von 0,6 mg Beta-Methyldigoxin intravenös wurden die Druck-Fluß-Beziehungen erneut unter den gleichen Bedingungen gemessen. Durchschnittlich 8 Wochen später wurden die Patienten, wobei sie in der Zwischenzeit regelmäßig digitalisiert waren, nochmals der gleichen Untersuchung unterzogen.

Entsprechend dem Ergebnis der akuten Digitalisierung ergaben sich 2 Patientengruppen: Zu Gruppe I gehörten diejenigen Patienten, die im Eintrittsversuch mit einer signifikanten Reduktion des pulmonalen Kapillardrucks während Belastung reagierten ("Responders"). Die übrigen Patienten, die im Akutversuch keinen nachweisbaren günstigen Digitaliseffekt zeigten, wurden als Gruppe II bezeichnet ("Non-Responders").

Bei den Patienten der Gruppe I war der Durchschnittsbelastungswert des pulmonalen Kapillardrucks im Kontrollversuch $27,28 \pm 5,37$. Er nahm nach 0,6 mg Beta-methyldigoxin intravenös auf $23,71 \pm 5,62$ ab ($p < 0,01$). Nach chronischer Medikation lag der pulmonale Kapillardruck unter Belastung bei $21,57 \pm 7,25$, das bedeutet eine hochsignifikante Verbesserung gegenüber dem Kontrollwert ($p < 0,01$), und eine signifikante Verbesserung gegenüber dem Eintrittswert ($p < 0,05$).

Der Pulmonalarterienmitteldruck der Gruppe I nahm unter Belastung im Akutversuch gegenüber dem Kontrollwert ($41,16 \pm 8,08$) auf $39,66 \pm 8,23$ ab (n.s.). Nach chronischer Digitalisierung zeigte sich eine Reduktion auf $34,08 \pm 8,78$, was gegenüber dem Kontrollwert ($p < 0,02$) und dem Eintrittswert ($p < 0,025$) signifikant war.

Bei beiden Gruppen änderte sich das Herzzeitvolumen in nicht signifikanter Weise.

Hinsichtlich der Herzfrequenz war für beide Gruppen in Ruhe und unter Belastung eine leicht abnehmende Tendenz festzustellen.

Durch die vorliegende Arbeit konnten wir zeigen, daß die Wirkung einer einmaligen intravenösen Digitalisgabe repräsentativ ist für den zu erwartenden Effekt einer chronischen Digitalisierung.

Die z.T. unterschiedliche Wirkungsweise von Digitalis auf den pulmonalen kapillaren Mitteldruck bei Patienten mit Hypertonie und/oder koronarer Herzerkrankung erklärt sich aus den verschiedensten zum Tragen kommenden Pathomechanismen. Hierbei ist von entscheidender Bedeutung, inwieweit eine echte Kontraktilitätsminderung vorliegt, oder ob es sich um Complianceänderungen infolge von **Hypertrophie** und/oder Narbengewebe handelt.

Die Frage nach einer protektiven Digitaliswirkung in den frischen Stadien der Herzinsuffizienz bei arterieller Hypertonie ist nur durch großangelegte Langzeitstudien an einem geeigneten Patientengut zu klären.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Braunwald, E., R.D. Bloodwell, L.I. Goldberg and A.G. Morrow
Studies on Digitalis
IV. Observations in man on the effects of digitalis preparations on the contractility of the non-failing heart and on total vascular resistance
J. Clin. Invest. 40, 52 - 59 (1961)
- 2 Braunwald, E., D.T. Mason, John Ross
Studies on the Cardiocirculatory Actions of Digitalis
Medicine Vol. 44, No 3, 233 - 246 (1965)
- 3 Burkart, F.
Besteht eine latente Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt?
Schweiz. med. Wschr. 101, 229 - 231 (1971)
- 4 Burri, C., Allgöwer, M.
Klinische Erfahrungen mit der Messung des zentralen Venendruckes
Schw.Med.Wschr. 97: 1414 (1967)
- 5 Caro, G. G., G.K. Harrison, and P. Mognoni
Pressure Wave Transmission in the Human Pulmonary Circulation
Cardiovasc. Res. 1, 91 - 100 (1967)
- 6 Cohn, J.N., M.D.
Indications for Digitalis Therapy
JAMA 229, No 14, 1911 - 1914 (1974)

- 7 Falicov, R.E., M.D., L.Resnekov, M.D.,M.R.C.P.
Relationship of the Pulmonary-Artery-End-Diastolic-
Pressure to the left Ventricular-End-Diastolic and
Mean-Filling-Pressures in Patients with and without
left Ventricular Dysfunction
Circulation, 52: 65 - 73 (1970)
- 8 Fitzpatrick, G.F., Hampton, L.G., Burgess, J.H.
Bedside determination of left atrial pressure.
Canad. med. Ass. 106: 1293 - 1298 (1972)
- 9 Fleckenstein, A.
Wirkungsmechanismus der Calcium-Antagonisten
Bayer-Symposium Calcium-Antagonisten
Hamburg, 2.-3.9.79
- 10 Forsberg, S.A.
Relations between pressure in pulmonary artery, left
atrium, and left ventricle with special reference to
events at end diastole
British Heart J. 33: 494 - 499 (1971)
- 11 Gauer, O.H.
Kreislauf des Blutes
in: Gauer, Kramer, Jung
Physiologie des Menschen Bd. 3, Herz und Kreislauf:
81 - 325, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien
(1972)

12 Gilbert, John C.

Diseases of the cardiovascular system

Drugs affecting the cardiovascular system: Pharmacological basis of treatment

British Medical Journal 2: 31 - 33 (1976)

13 Glancy, D.L., M.D., ~~L.M. Higgins~~, M.D., K.P. O Brian, M.B.,
S.E. Epstein, M.D.

Effects of Ouabain on the Left Ventricular Response to Exercise in Patients with Angina Pectoris

Circulation Vol 43: 45 - 57 (1971)

14 Hamilton, W.F., Morre, J.W., Kinsmann, W.F.,
Spurling, R.G.

Studies on the circulation

Amer. J. Physiol. 89: 331 (1929)

15 Jenkins, B.S., M.B., M.R.C.P., R.D. Bradley, B.Sc.,
M.B.B.S., and M.A. Branthwaite, M.R.C.P., F.F.A.R.C.S.

Evaluation of Pulmonary Arterial End-Diastolic Pressure as an Indirect Estimate of Left Atrial Mean Pressure

Circulation 52: 75 - 78 (1970)

16 Kaltmann, A.J., M.D., W.H. Herbert, M.D.,
R.J. Conroy, M.D., Ch.E. Kossmann, M.D.

The Gradient in Pressure Across the Pulmonary Vascular Bed During Diastole

Circulation 34: 377 - 384 (1966)

17 Kochsiek, K.

Die theoretischen Grundlagen von Farbstoff- und
Thermoverdünnungskurven

aus Kramer, K., Kirchhoff, H.W. (Hg.):

Anwendung densitometrischer, thermischer und radio-
logischer Methoden in der Klinik

2. Oxymetrie-Symposium p.g.

Thieme-Verlag, Stuttgart (1969)

18 Lemp, A., König, E., Trepel, F., Froer, K.L.,
Boergen, K.P.

Der Belastungsvenendruck als Kriterium

Z.f.Kreislaufforschung: 57, 366 - 379 (1968)

19 Kraupp, O.

Pharmakodynamische Beeinflussung der Rhythmik,
Dynamik und Durchblutung des Herzens

in: W.Forth, D.Henschler, W.Rummel

Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie

Bibliographisches Institut Mannheim/Wien/Zürich

B.I.-Wissenschaftsverl. 2.Aufl.: 188 - 194 (1977)

20 Limbourg, P., H.Just, K.F.Lang and P.Schölmerich

Ventricular Function at Rest and During Exercise in
the Hypertensive Heart

in: H.Roskamm und Ch.Hahn

Ventricular Function at Rest and During Exercise

Springer Verl. Berlin/Heidelberg/New York: 83 - 86
(1976)

21 Lipski, J.I.

Digitalis

in: Donoso, E. (Ed.): Current Cardiovascular Topics
Vol I. Drugs in Cardiology, Part 2

Thieme Verl. Stuttgart: 46 - 80 (1975)

- 22 Lüthy, E. Rutishauser, W.
Die "Thermodilutions"-Methode
Cardiologia 38: 183 (1961)
- 23 Mason, Dean T., and E. Braunwald
Studies on Digitalis
IX. Effects of Ouabain on the nonfailing human heart
J. of Clin. Invest. 42, No.7: 1105 - 1110 (1963)
- 24 Mason, Dean T., and E. Braunwald
with the Technical Assistance of R.B. Karsh and
F.A. Bullock
Studies on Digitalis
X. Effects of Ouabain on Forearm Vascular Resistance
and Venous Tone in Normal Subjects and in Patients
in Heart Failure
J. of Clin. Invest. 43: 532 - 543 (1964)
- 25 Nechwatal, W., A. Eversmann, E. König
Erfahrungen mit dem Einschwemmkatheter in der
Funktionsdiagnostik des Herzens
Münch. med. Wschr. 117 Nr.39: 1567 - 1570 (1975)
- 26 Nechwatal, W., E. König, A. Eversmann und K. Saltner
Untersuchungen zur Frage der Belastungsherzinsuffi-
zienz bei Hypertonie
Z. Kardiologie. 64: 375 - 385 (1975)
- 27 Nechwatal et al
Die Bestimmung des Herzzeitvolumens mit einer
automatisierten Thermodilutionsmethode
Klin. Wschr. 54: 677 - 682 (1976)

- 28 Nechwatal, W., E. König, D. Kronski, A. Eversmann,
and Th. Eversmann
Hemodynamic response to digitalization in patients
with hypertensive cardiovascular disease
Die hämodynamische Wirkung von Digitalis bei Pa-
tienten mit arterieller Hypertonie
Basic Res. Cardiol. 71: 553 - 563 (1976)
- 29 Nechwatal, W.
Neuere klinisch-kardiologische Funktionsdiagnostik
Bayer. Ärzteblatt 31: 602 - 608 (1967)
- 30 Nechwatal, W., E. König, A. Eversmann, J. Lehnert
Zur Frage der Frühdigitalisierung bei Patienten
mit arterieller Hypertonie
Hämodynamische Untersuchungen
DMW 102: 989 - 984 (1977)
- 31 Parker, J.O., M.D., R.O. West, M.D.,
J.R. Ledwich, M.B., and S. DiGiorgi M.D.
The Effect of Acute Digitalisation on the Hemo-
dynamic Response to Exercise in Coronary Artery
Disease
Circulation 40: 453 - 462 (1969)
- 32 Roskamm, H., Weidemann, H., Meinecke, B.,
Petersen, J., Reindell, H.
Die Diagnostik einer beginnenden Herzinsuffizienz
mit Hilfe eines Einschwemmkatheterversfahrens
Z. F. Kreislaufforschung 59: 119 - 138 (1970)

- 33 Ross, J., Jr., J.A. Waldhausen and E. Braunwald
Studies on Digitalis
I. Directs effects on peripheral vascular resistance
J. Clin. Invest. 39: 930 - 936 (1960)
- 34 Ross, J. Jr., E. Braunwald and J.A. Waldhausen
Studies on Digitalis
II. Extracardiac effects on venous return and on
the capacity of the peripheral vascular bed
J. Clin. Invest. 39: 937 - 941 (1960)
- 35 Rutishauser, W., H.P. Krayenbühl, P. Wirz und
E. Lüthy
Herz
in: W. Siegenthaler
Klinische Pathophysiologie
G.Thieme Verl. Stuttgart 2.Aufl.:480 - 541 (1973)
- 36 Selzer, A., M.D., and R.O. Malmbourg, M.D.
Hemodynamic Effects of Digoxin in Latent Cardiac
Failure
Circulation 25: 695 - 702 (1962)
- 37 Swan, H.J.C., Ganz, W., Forrester, J., Marcus, H.,
Diamond, G., Chonette, D.
Catheterization of the heart in man with use of a
flow directed balloon-tipped catheter
New. Engl. J.Med. 283: 447 - 451 (1970)
- 38 WHO
Techn. Rep. Series, No. 388 (1968)

- 39 Widimsky, J., Berglund, E., Malmberg, R.

Effect of repeated exercise on the lesser
circulation

J. Appl. Physiolog. 18 No.15: 983 - 986 (1963)

- 40 Williams, J.F., Jr., M.D., and E. Braunwald, M.D.,
F.A.C.C.

Studies on Digitalis

XI. Effects of Digitoxin on the Development of
Cardiac Hypertrophy in the Rat Subjected to
Aortic Constriction

Am. J. Cardiol. 16: 534 - 539 (1965)

7 LEBENS LAUF

Am 3. Oktober 1952 wurde ich, Kornelia Pálos-Kränk1, geb. Pálos, als Tochter des Kapellmeisters Marcel Pálos und seiner Ehefrau Senta, geb. Mauerer, in München geboren. Ich besuchte vier Jahre eine Münchner Volksschule und anschließend neun Jahre das Willi-Graf-Gymnasium in München, wo ich im Juli 1972 die Reifeprüfung nach neu-sprachlichem Lehrplan ablegte.

Im Wintersemester 1972/73 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität in München. Im März 1975 absolvierte ich die Ärztliche Vorprüfung. Am 6. Dezember 1979 bestand ich den dritten Teil der Ärztlichen Prüfung. Die Approbation als Arzt erhielt ich am 13. Dezember 1979. Am 21. Dezember 1979 heiratete ich den Dipl. Ing. Günter Kränk1.

Seit 1. Januar 1980 arbeite ich als Assistenzärztin im Kreiskrankenhaus Grafenau.

Die Untersuchungen zu dieser Arbeit wurden 1976 begonnen.

